

Er is schaarste in de Nederlandse ziekenhuizen wat betreft het aanbieden van BCG als adjuvante behandeling van blaaskanker. De ziekenhuizen zijn afhankelijk van de huidige (eigen) leveranciers. Er lijkt geen ruimte om de andere leverancier te benaderen om de voorraad aan te vullen. De schaarste wordt als een tijdelijk probleem bestempeld door de leveranciers. Als er daadwerkelijk een probleem ontstaat in de voorraad van dit geneesmiddel wat leidt tot het niet kunnen behandelen van patiënten, dient er een onderbouwd alternatief te kunnen worden aangeboden en kan gebruik worden gemaakt van alternatieve behandelvormen zoals ook in 2014 reeds beschreven (zie onder). Als er geen daadwerkelijk tekort is maar schaarste ontstaat (met als gevolg een dreigend tekort), is het van belang dat de urologen een regelmatig (1 à 2 wekelijks) overleg hebben met de ziekenhuisapotheek (afstemming van de planning van de patiënten en de te verwachten voorraad-aanvulling). Ook is regelmatig contact tussen de ziekenhuisapotheek en de eigen leverancier van belang om de aanvoerketen van het product op de geplande vraag te kunnen blijven afstemmen. Op deze wijze kan er adequaat worden geanticipeerd op een daadwerkelijk tekort en kunnen patiënten tijdig worden geïnformeerd over eventueel alternatieve vormen van behandelen (zie onder).

Onderbouwing ten aanzien van alternatieve behandelbaarheid

De indicatie voor behandeling met blaasinstillaties met BCG betreft: Patiënten met niet-spierinvasief blaascarcinoom waarbij het risico op recidief en/ of progressie hoog zijn. In de regel zijn dat de patiënten met een graad 3, T1 of Tcis blaascarcinoom.

Indien het risico op recidief "Intermediate" is, wordt een adjuvante behandeling met chemotherapeutische blaasspoelingen geadviseerd. Deze instillaties reduceren ook in de hoog-risico categorieën de kans op recidief, maar minder in vergelijking met BCG.

Chemotherapeutische blaasinstillaties.

De chemotherapeutische middelen die als blaasinstillatie voor patiënten met niet-spieurinvasieve blaaskanker zijn geregistreerd, zijn:

- **Mitomycine-C**
- **Epirubicine**
- Doxorubicine (wordt in NL niet of nauwelijks gebruikt).

Uit gerandomiseerd fase 2 onderzoek bij patiënten met een recidief na BCG is **Gemcitabine** 2000mg in 50 tot 100 cc NaCl,9% herhaaldelijk als vergelijkbaar werkzaam als opnieuw BCG installaties beschreven, met geringe toxiciteit. Gemcitabine heeft echter geen registratie voor intravesicale toediening en kan daarom alleen in Off-label use setting worden gebruikt. Ten overvloede: dit off-label gebruik dient met de patiënt gecommuniceerd te zijn en zowel in het medisch dossier als bij de apotheek gerapporteerd te worden.

Het inductieschema van Gemcitabine in de studie van Di Lorenzo betrof 6 weken 2x per week een instillatie, gevolgd door 3 weken een instillatie op tijdstip 3, 6 en 12 maanden. In een andere fase 2 studie, van Dalbagni, wordt een schema gehanteerd van 2 wekelijkse instillaties gedurende 3 weken, gevolgd door 1 week rust, waarna opnieuw 2 wekelijks gedurende 3 weken wordt behandeld. In derde fase 2 publicatie beschrijft Skinner een schema van 1 x per week gedurende 6 weken, gevolgd door nog 10 maanden een maandelijkse instillatie

Regimes om effectiviteit van chemotherapeutische blaasinstillaties te vergroten

Hyperthermische chemotherapeutische blaasinstillaties met het Synergo-systeem zijn bij gerandomiseerd klinisch onderzoek effectiever gebleken in het verlagen van de kans op recidief bij intermediate en hoog-risico blaaskanker dan mitomycine alleen. In een studie waarbij vergeleken werd met BCG was dit systeem in een groep van intermediate en high risk patienten, was de kans op progressie in de studie groep kleiner dan in de groep die met BCG behandeld werd.

Met behulp van een gelijkstroom veld leidt Electromotive Drug Administration (EMDA) eveneens een verbeterde opname in de blaaswand te bewerkstelligen. Deze therapie is in adjuvante setting bij hoog-risicopatiënten alleen getest in een schema waarbij BCG en EMDA-mitomycine alternetrend werd gegeven.

Geduceerden van het gebrek aan BCG

Er zijn verschillende patiënten categorieën, die nu geconfronteerd worden door het gebrek aan BCG:

1. Patiënten, die in een maintenance schema zitten
 - a. Die meer dan 1 jaar therapie hebben gehad
 - b. Die minder dan 1 jaar therapie hebben gehad
2. Patiënten, die in een inductieschema zitten
3. Patiënten, die recent zijn gediagnosticeerd en nog moeten starten.

Voor alle groepen geldt dat een persoonlijke risicoafweging gemaakt moet worden ten aanzien van de indicatie voor de BCG instillaties. Bij een zeer hoog risico op ziekteprogressie i.e. bij de combinatie van T1G3 en Tcis dient overeenkomstig de EAU richtlijn een cystectomie te worden overwogen. Bij patiënten met Tcis en bij vrouwen is de prognose slechter: deze en andere individuele factoren dienen te worden meegewogen.

- Patiënten die meer dan 1 jaar BCG maintenance hebben volmaakt kunnen met een beperkt extra risico op recidief staken met BCG zonder alternatief. (**optie 1**).
- Patiënten, die minder dan 1 jaar BCG maintenance hebben gehad en primair Tcis hadden, hebben een verhoogd risico op recidief en progressie. Een alternatieve behandeling gericht op hoog risico heeft de voorkeur, waarbij geen inductieserie wordt gegeven. (**optie 2, 5**).
- Patiënten, die minder dan 1 jaar BCG maintenance hebben gehad maar geen Tcis hadden, hebben een weliswaar een verhoogd risico op recidief en progressie, maar toch een redelijke respons op chemotherapeutica. Een alternatieve behandeling vergelijkbaar met intermediaire risico kan goed verdedigd worden. Een inductieserie lijkt hier wel op zijn plaats (**optie 3**).
- Patiënten, die net begonnen zijn met BCG en in het inductieschema zitten: switchen naar een regime met chemotherapie, afgewogen naar risicoprofiel, met inductieserie. (**opties 3 en 4**).
- Patiënten, die nog niet begonnen zijn met BCG: idem. (**opties 3 en 4**).
- Voor zover BCG nog beschikbaar is, kan in het maintenance schema ook gekozen worden voor 1/3 doses als er 3 bereidingen uit 1 flacon gegeven kunnen worden. Dit geeft een iets verhoogd risico op recidief, maar heeft geen effect op kans op progressie of overleving⁶ (**optie 5**).

Tabel 1. Alternatieve behandelopties met intravesicale instillaties

Optie	Intravesicaal regime
1	Staken van adjuvante therapie. 3 maandelijks follow up met cystoscopie en urine cytologie.
2	a. Gemcitabine 2000mg eenmaal per maand gedurende 6 maanden. b. Mitomycine 40 mg met hyperthermie of met EMDA eenmaal per maand gedurende 6 maanden.
3 (lager risico)	Mitomycine 40mg/ epirubicine 50 mg: eenmaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door eenmaal per maand gedurende 5 maanden.
4 (hoger risico)	a. Gemcitabine 2000mg eenmaal per week gedurende 6 weken, gevolgd door eenmaal per maand gedurende 5 maanden. b. Mitomycine 40 mg met hyperthermie of met EMDA eenmaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door eenmaal per maand gedurende 5 maanden.
5	BCG in maintenance periode met 1/3 dosis gedurende 3 jaar.